

直肠癌新辅助治疗后手术方式的选择



张卫, 朱晓明

海军军医大学附属长海医院肛肠外科(上海 200433)

目前,新辅助治疗联合根治性手术已成为中低位局部进展期直肠癌的标准治疗方式。新辅助治疗能够降低肿瘤分期和环周切缘阳性率,进而提高 R0 切除率,显著改善患者预后并能够提高保肛率。NCCN 指南就明确推荐对直肠癌侵犯肠壁全层或肠壁周围有淋巴结转移的患者均应实施新辅助治疗。但是不同患者对新辅助治疗的反应有所不同,有超过 30% 的患者不能从新辅助治疗中获益甚至出现进展,其后续需接受 12~16 周的化疗后再进行评估^[1]。而对新辅助治疗有良好反应的患者中有 16%~30% 能够达到病理完全缓解(pCR)^[2-3],这部分患者的后续治疗及手术方式有了更多的选择,同时也存在较多争议,是结直肠外科有待研究的热点问题。现就目前常用的几种术式选择进行简单分析。

1 新辅助治疗后手术方式的选择

1.1 经腹根治性全直肠系膜切除手术(TME)

德国 CAO/ARO/AIO-94 研究^[4]结果奠定了新辅助治疗在局部进展期直肠癌治疗中的地位,新辅助治疗的降期效果各家报道有所不同,但总体降期率在 60% 左右,新辅助治疗后再接受经腹根治性 TME 的患者其局部复发率和 5 年生存率分别为 0.7% 和 92.6%,显著优于直接手术或新辅助治疗效果不明显的患者^[5-7]。因而新辅助治疗+根治性 TME 成为目前局部进展期直肠癌的标准治疗模式。

虽然有部分患者能够经新辅助治疗后肿瘤消退至肉眼不可见或肠壁仅剩瘢痕而达到临床完全缓解(cCR),如果没有是否保留肛门的担忧,根治性手术仍为其首选手术方式,其原因主要有如下两点:① cCR 与 pCR 的一致性差异较大。cCR 本身尚无统一的临床判定指标,目前常用的评估方法包括直肠指诊、电子结肠镜下所见及影像学结果,有

文献^[8]报道,术前评估为 cCR 并被术后病理证实为 pCR 者仅有 20%~50%,同时近 50% 的 pCR 患者术前并无明确的 cCR 表现;此外,Duldulao 等^[9]研究发现,放化疗后 13% 残留肿瘤细胞位于黏膜内,56% 残留肿瘤细胞位于黏膜下层,98% 在固有肌层内发现残留肿瘤细胞,结果提示,肿瘤浸润肠壁的层次不同对放化疗的反应有差异,这也进一步增加了 cCR 与 pCR 之间一致性的差异。② 淋巴结转移的风险。淋巴结转移是影响患者远期预后的重要因素。Tranchart 等^[10]对 53 例经新辅助治疗达到 ypT₀ 或 TRG 1 级(Ryan 分级)的患者实施根治性手术,术后经病理证实淋巴结转移率高达 16.9%;Yeo 等^[3]通过回顾性研究发现,经新辅助治疗后达到 ypT₀ 的患者中有 8.7% 存在淋巴结转移,其 5 年无病生存率(45.2% 比 88.5%)和总生存率(72.8% 比 94.8%)显著低于无淋巴结转移患者,进一步的多因素分析结果提示淋巴结转移是影响患者预后最主要的独立危险因素;此外,Guedj 等^[11]研究发现,对于中低位直肠癌即使是经过新辅助治疗,依然会出现系膜内淋巴结外的肿瘤播散,其最远的播散距离可达肿瘤下缘 2 cm。

总之,由于目前的临床疗效评估方法和技术无法对新辅助治疗后肿瘤的局部缓解情况和淋巴结转移情况作出精确的判断,从肿瘤学安全性角度出发,根治性 TME 仍为这部分患者的首选治疗方案。

1.2 经肛门局部切除术

虽然根治性手术能在最大程度上保证肿瘤学安全性,但部分 cCR 患者术后原发灶和淋巴结均为阴性的病理结果更是让外科医生和患者感到惋惜,甚至有过度治疗之嫌,而且手术并发症及预防性或永久性造口对患者身体和心理的影响不容忽视,特别是放化疗引起的骨髓抑制、免疫力下降等全身性反应以及盆腔局部组织水肿纤维化、肠管顺应性下降等不良反应,使术后并发症发生率增高。Lin 等^[12]研究发现,新辅助治疗后进行手术患者切口延迟愈合率为 12.4%,吻合口漏发生率为 4.9%,吻合口

狭窄发生率为 4.1%，均显著高于直接手术患者；不仅如此，部分极低位直肠癌患者接受新辅助治疗的一大原因是为了保留肛门，术前评估需行腹会阴联合直肠癌根治术的患者，希望借助新辅助治疗能够达到使肿瘤降期、体积缩小的目的，使肿瘤远离肛缘和齿状线，从而提高保肛几率。法国的 Lyon R90-01^[13] 和 Lyon R96-02^[14] 随机对照临床试验结果均提示新辅助治疗能够有效地提高保肛手术率。尽管有部分患者治疗后在根治性 TME 的要求下仍达不到保肛的条件，但此时局部切除术作为一种保器官治疗让患者多了一项选择，也正逐渐被外科医生和患者所接受。已有研究^[15-16] 结果显示，T₁ 期直肠癌局部切除的 5 年总生存率与根治性手术比较差异无统计学意义。Jung 等^[17] 回顾性分析了实施局部切除术或根治性 TME 的 84 例 ypT₀/T₁ 患者的临床资料，2 组在局部复发率（4.8% 比 7.14%）、5 年无病生存率（95.2% 比 91.6%）和 5 年总生存率（96.6% 比 88.0%）方面比较差异均无统计学意义。Shin 等^[18] 亦对比了部分 cT₃ 期肿瘤经新辅助治疗达到 pCR 后分别行局部切除术和标准根治手术的随访结果，其 3 年局部控制率、无病生存率及总体生存率比较差异均无统计学意义。

以上这些研究结果提示，局部切除术可达到与根治性 TME 相同的肿瘤学效果，同时不仅避免了吻合口漏、吻合口狭窄等 TME 手术相关并发症，还避免了预防性或永久性造口，极大地改善了患者生活质量和减轻了患者的心理负担。当然，对于拟实行局部切除的患者术前需严格把控手术适应证，全面评估新辅助治疗后原发灶退缩程度、区域淋巴结转移情况；术中常规性冰冻病理检查明确基底及切缘有无肿瘤残余；术后密切随访，一旦发现肿瘤复发及时行补救性根治手术。

2 新辅助治疗后手术时机的选择

长程（45.0 ~ 50.4 Gy）新辅助治疗是目前推荐的标准治疗方案。放疗会引起细胞 DNA 的损伤，而肿瘤细胞的消退和改变则要在接下来的几周之内才开始显现，理想的手术时机应是肿瘤细胞消退最明显的时刻，目前对于这一时机的选择尚未达成一致。法国的里昂试验^[13] 将分别在新辅助治疗后 2 周内和 6 ~ 8 周行根治性手术治疗的患者进行对比，其临床缓解率分别为 53.1% 及 71.7%，术后 pCR 或接近 pCR 的比例分别为 10.3% 及 26%，故强烈推荐在新辅助治疗结束后 6 ~ 8 周行手术切除肿瘤。Kalady 等^[19] 对 306 例直肠癌患者研究后发现，

治疗结果到手术时间 8 周以上者与 8 周以内手术的 pCR 率分别为 16.3% 及 30.8%（ $P=0.02$ ，OR：2.63）。然而并非等待的时间越长，pCR 率就越高，手术时机就越好。Lefevre 等^[20] 的多中心随机对照研究显示，与间隔 7 周相比，新辅助治疗后等待至 11 周并不能显著增加 pCR 率（15% 比 17.4%），反而放疗引起的局部组织水肿、肠壁顺应性降低造成术后并发症发生率提高（32% 比 44.5%），手术标本直肠系膜的完整性遭到破坏（90% 比 78.7%），手术质量下降。还有研究^[21-22] 证实，长间隔时间患者的无病生存率和总生存率并未等到显著的提高和改善，甚至有的研究显示出相反的结果。

综合这些因素，目前 NCCN 指南推荐的手术时机为新辅助治疗后 5 ~ 12 周。此外，新辅助治疗的过程中需考虑到其毒性反应和患者耐受性。有研究^[23] 证实，对于可切除的直肠癌，短程放疗在减少毒性反应的同时可获得与长程放疗相似的局部控制率和总生存率。NCCN 指南也推荐推荐对经多学科讨论后部分 T₃ 或淋巴结阳性的患者可考虑短程放疗（5 Gy×5）。Wu 等^[24] 的 meta 分析结果提示，短程放疗后延迟 4 周行手术治疗，其总生存率、无病生存率、R0 切除率与 4 周内手术相当，但 pCR 率、肿瘤降期率更高，术后并发症发生率更低，故基于病理学结果和减少术后并发症的考虑，认为短程放疗后间隔 4 周以上行手术较为安全。Ngan 等^[25] 的随机对照试验则表明，与常规的“长程放疗+4 ~ 6 周间歇+手术”模式相比，短程放疗结束后 1 周内接受手术治疗的患者的 5 年局部复发率、远处转移率、总生存率、无病生存率以及远期毒性反应率比较差异均无统计学意义，这一结果也最终为 NCCN 指南所采纳推荐。但短程放疗后延迟手术并未影响患者的肿瘤学效果，因而对于接受短程放疗的患者可根据其具体病情采取 1 周内手术或延迟（6 ~ 8 周）手术的治疗方式。

3 “观察和等待”的非手术治疗

相比于局部切除术，对新辅助治疗后达到 cCR 的患者实施“观察和等待”的策略就更为激进。Habr-Gama 等^[26] 对 71 例新辅助治疗后达到 cCR 的患者实行密切随访观察的非手术治疗策略，5 年总生存率和无病生存率分别达到 100% 和 92%，与手术后明确为 pCR 的患者比较差异无统计学意义。Habr-Gama 等^[27] 在对 122 例患者进行随访发现，有 99 例在观察了 1 年后认为 cCR，18.9% 的患者因肿瘤进展实施补救性手术，术后 5 年无病生存率和总

生存率与直接手术者比较差异无统计学意义。由于这一策略的关键是实施非手术治疗,因而对新辅助治疗后临床缓解的评估显得尤为重要,为此,Habr-Gama 等^[28]提出了评估 cCR 的标准,包括直肠黏膜显著变白、毛细血管明显扩张、直肠壁顺应性轻微下降但无阳性病灶,而肠壁上有溃疡、直肠指诊可及结节或肠腔狭窄则是残余肿瘤阳性的表现。而其后 Maas 等^[29]提出的标准更为严谨,包括:①指诊未及肿物;②MRI 提示未见肿瘤残余或残余组织纤维化;③影像学未见可疑阳性淋巴结;④肠镜无肉眼可见的肿瘤,或仅有瘢痕;⑤原发肿瘤部位的病理活检结果阴性。但也有学者持不同意见,如 Li 等^[30]对 9 项直肠癌研究进行 meta 分析后发现,虽然接受“观察和等待”cCR 患者在 5 年无病生存率和总生存率方面与接受手术并证实为 pCR 的患者比较差异无统计学意义,但其有着更高的局部复发率。以上研究结果提示,我们在“观察和等待”策略的基础上配合局部切除术有可能会达到更好的效果,这一模式也许会在未来直肠癌的治疗中扮演更重要的角色。

总之,新辅助治疗为直肠癌的综合治疗提供了更多的选择和方案。外科医生应利用新辅助治疗的优势,同时结合每例患者的具体病情进行综合评估及慎重决策,制定更加精确的个体化治疗方案。

参考文献

- O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, *et al.* Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol*, 2007, 8(7): 625-633.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, *et al.* Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 835-844.
- Yeo SG, Kim DY, Kim TH, *et al.* Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG09-01). *Ann Surg*, 2010, 252(6): 998-1004.
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1926-1933.
- Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, *et al.* Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2822-2832.
- Jia H, Shen X, Guan Y, *et al.* Predicting the pathological response to neoadjuvant chemoradiation using untargeted metabolomics in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol*, 2018, 128(3): 548-556.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740.
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*, 2012, 99(7): 918-928.
- Duldulao MP, Lee W, Streja L, *et al.* Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(2): 142-149.
- Tranchart H, Lefèvre JH, Svrcek M, *et al.* What is the incidence of metastatic lymph node involvement after significant pathologic response of primary tumor following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer? *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(5): 1551-1559.
- Guedj N, Maggiori L, Poté N, *et al.* Distal intramural and tumor spread in the mesorectum after neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: about 124 consecutive patients. *Hum Pathol*, 2016, 52: 164-172.
- Lin JZ, Peng JH, Qdaisat A, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy creates an opportunity to perform sphincter preserving resection for low-lying locally advanced rectal cancer based on an oncologic outcome study. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 57317-57326.
- Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, *et al.* Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2396.
- Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, *et al.* Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12): 2404-2409.
- Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, *et al.* Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(7): 1380-1388.
- Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, *et al.* T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg*, 2005, 242(4): 472-477.
- Jung SM, Yu CS, Park JJ, *et al.* Oncologic safety of local excision compared with total mesorectal excision for ypT0-T1 rectal cancer: a propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20): e3718.
- Shin YS, Yu CS, Park JH, *et al.* Total mesorectal excision versus local excision after favorable response to preoperative chemoradiotherapy in “early” clinical T3 Rectal cancer: a propensity score analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(1): 136-144.
- Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, *et al.* Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*, 2009, 250(4): 582-589.
- Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, *et al.* Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3773-3780.

- 21 Du D, Su Z, Wang D, *et al.* Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(1): 13-24.
- 22 Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, *et al.* Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2833-2841.
- 23 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, 2006, 93(10): 1215-1223.
- 24 Wu H, Fang C, Huang L, *et al.* Short-course radiotherapy with immediate or delayed surgery in rectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*, 2018, 56: 195-202.
- 25 Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, *et al.* Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3827-3833.
- 26 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, *et al.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*, 2004, 240(4): 711-717.
- 27 Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, *et al.* Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(10): 1109-1117.
- 28 Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, *et al.* Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(12): 1692-1698.
- 29 Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, *et al.* Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35): 4633-4640.
- 30 Li J, Li L, Yang L, *et al.* Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44857-44870.

收稿日期: 2018-10-11 修回日期: 2018-10-18
本文编辑: 蒲素清